



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ
ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Αξιολόγηση της ποιότητας των Τυχαιοποιημένων
Ελεγχόμενων Μελετών για το Daratumumab στο Πολλαπλό
μυέλωμα που δημοσιεύθηκαν από 1999 έως 2016»**

**«Assessment of the reporting quality of RCTs for
Daratumumab in Multiple Myeloma published from 1999 to
2016»**

ΣΤΕΡΓΙΟΣ INTΖΕΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : Δοξάνη Χρυσούλα

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ : Δοξάνη Χρυσούλα , Ιωάννης Στεφανίδης, Ηλίας
Ζιντζαράς

ΛΑΡΙΣΑ

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ, 2018

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το πολλαπλό μυέλωμα κατά τον ορισμό είναι μια αιματολογική κακοήθεια που οφείλεται σε ανεξέλεγκτη ανάπτυξη παθολογικών Πλασματοκυττάρων στον Μυελό των Οστών ή σε ιστούς (Πλασμοκυττώματα) και την παραγωγή παθολογικής πρωτεΐνης που σχετίζεται με πολλές από τις επιπλοκές της νόσου.

Στόχοι: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει την ποιότητα των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών ερευνών (RCTs) από το 1999 έως το 2016 όσον αφορά το μονοκλωνικό αντίσωμα daratumumab πάνω στο πολλαπλό μυέλωμα.

Μέθοδοι: Διενεργήθηκε έρευνα στο Pubmed καθώς και στη βιβλιοθήκη Cochrane με όρους αναζήτησης “πολλαπλό μυέλωμα”, “daratumumab” από το 1999 έως το 2016 με γνώμονα πάντα τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Χρησιμοποιήθηκε η δήλωση CONSORT του 2010, η οποία αποτελεί εργαλείο για τη βελτίωση της καταγραφής των τυχαιοποιημένων δοκιμών. [2]

Αποτελέσματα: Η αρχική αναζήτηση στο Pubmed καθώς και στη βιβλιοθήκη Cochrane απέδωσε 261 τίτλους. Μετά από ενδελεχή έλεγχο των τίτλων και των περιλήψεων, προέκυψαν 3 μελέτες. Από τις τρεις μελέτες μόνο η μία (33,3%) αναγνωρίζεται από τον τίτλο ότι είναι τυχαιοποιημένη, όπως επίσης μόνο στη μία (33,3%) έχει καθοριστεί η μέθοδος του υπολογισμού του δείγματος. Επιπλέον και οι τρεις (100%) είναι open-label, καθώς και οι τρεις (100%) παρέχουν αναλυτικά στοιχεία για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις. Τέλος και στις τρεις μελέτες (100%) υπάρχουν οι αριθμοί καταχώρησης καθώς και το όνομα μητρώου δοκιμών.

Συμπέρασμα: Γενικά και οι τρεις μελέτες απαντούν σε ποσοστά 75,6%, 86,4% και 81% των ερωτήσεων του CONSORT. Μία RCT για να είναι σχεδιασμένη σωστά πρέπει να είναι τυχαιοποιημένη αλλά και τυφλοποιημένη.

ABSTRACT

Introduction: The definition of multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy due to uncontrolled growth of pathological plasma cells in the bone marrow or in tissues (plasmacytoma). The production of a pathological protein is associated with many of the complications of the disease.

Purpose: The aim of this study is to assess the quality of reporting randomized controlled studies from 1999 to 2016 for the anti-cancer drug daratumumab on multiple myeloma.

Methods: We search in Pubmed and in Cochrane Library with key words “multiple myeloma” and “daratumumab” from 1999 to 2016 in view the Randomization Controlled Trials (RCTs). CONSORT 2010 was used as a tool to improve the recording of randomized trials.

Results: After search at Pubmed and the Cochrane library, 3 out of 261 studies were obtained. From these studies, only one (33.3%) was identified by the title as being randomized and only one (33.3%) had the method of calculating the sample. In addition, three out of three (100%) are open-label and all of them (100%) provide analytical data on primary and secondary outcomes. Finally, all three studies (100%) have registration numbers, as well as the name of trial.

Conclusion: Overall, all three studies are in 75,6%, 86,4% και 81% of questions of CONSORT statement. An RCT to be well-designed have to be randomized and blinded.

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πολλαπλούν μυέλωμα κατά τον ορισμό είναι μια αιματολογική κακοήθεια που οφείλεται σε ανεξέλεγκτη ανάπτυξη παθολογικών Πλασματοκυττάρων στον Μυελό των Οστών ή σε ιστούς (Πλασμοκυττώματα) και την παραγωγή παθολογικής πρωτεΐνης που σχετίζεται με πολλές από τις επιπλοκές της νόσου. [1]. Το πολλαπλούν μυέλωμα τυπικά προσβάλλει άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω, και σε πολύ λίγες περιπτώσεις άτομα κάτω των 40 ετών. Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι πλέον κοινό σε Αφρο-αμερικανούς και σπάνιο σε Αμερικανούς ασιατικής καταγωγής. Η αιτία της διαφοράς δεν είναι γνωστή. Οι γυναίκες έχουν ελαφρώς λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν πολλαπλούν μυέλωμα συγκριτικά με τους άντρες. Σύμφωνα με τους υπολογισμούς του Ευρωπαϊκού Δικτύου Μητρώων Καρκίνου, κάθε έτος εμφανίζονται 21.420 νέα περιστατικά πολλαπλού μυελώματος στην Ευρώπη, ενώ οι θάνατοι από αυτήν την ασθένεια είναι περίπου 15.000. Εκτιμάται ότι 60.000 άτομα στην Ευρώπη πάσχουν επί του παρόντος από αυτήν την ασθένεια. Στις Ηνωμένες Πολιτείες μάλιστα, υπολογίζονται ετησίως 22.350 νέα περιστατικά πολλαπλού μυελώματος και περίπου 10.710 θάνατοι από τη νόσο. Περίπου 81.089 άνθρωποι στις ΗΠΑ ζουν με πολλαπλούν μυέλωμα ή με τη νόσο σε ύφεση. Παγκοσμίως, το πολλαπλούν μυέλωμα προσβάλλει περίπου 1 με 5 ανθρώπους ανά 100.000 πληθυσμό ετησίως και αποτελεί το 0,8% όλων των περιστατικών καρκίνου. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για ασθενείς με τη νόσο είναι περίπου 44%. Πρόσφατες εξελίξεις στο πολλαπλούν μυέλωμα έχουν εξασφαλίσει περισσότερα θεραπευτικά σχήματα για τους ασθενείς αυτούς και μακρότερη επιβίωση. [3]

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ (Ορισμός κατά WHO)

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι πολυεστιακό πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα εντοπιζόμενο στο μυελό που χαρακτηρίζεται από μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό και σκελετικές διαταραχές (οστεολυτικές βλάβες) και συχνά συνοδεύεται από υπερασβεστιαϊμία, αναιμία, νεφρική δυσλειτουργία και υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις. [4]

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥ ΜΥΕΛΩΜΑΤΟΣ

Τα 2/3 των ασθενών πάσχουν από αναιμία. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων είναι κατά κανόνα αυξημένη, αλλά στο 10% των ασθενών παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα (σε μη εκκρίνων μύελωμα). Έπειτα από ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού, στο 80% των ασθενών αναγνωρίζεται μονοκλωνικό κλάσμα, περίπου το 10% πάσχει από υπογαμμασφαιριναιμία και το υπόλοιπο 10% εμφανίζει φυσιολογική εικόνα. Ωστόσο με τη χρήση τεχνικών ανοσοηλεκτροφόρησης και ανοσοκαθήλωσης [5] του ορού φανερώνεται η ύπαρξη της Μ παραπρωτεΐνης (παθολογικής μονοκλωνικής αιμοσφαιρίνης) σε ποσοστό >90% των περιπτώσεων. Το επίπεδο της κρεατινίνης του ορού είναι αυξημένο στους μισούς ασθενείς και το 1/5 αυτών εμφανίζει κατά τη διάγνωση συγκέντρωση $\geq 2\text{mg/dl}$. Η ανοσοηλεκτροφόρηση ή η ανοσοκαθήλωση αποκαλύπτουν μία Μ παραπρωτεΐνη [6] στα ούρα στο 80% των ασθενών με μία συχνότητα παρουσίας ελαφρών αλύσων κ/λ της τάξης 2:1 (Bence Jones) [7] το 99% των ασθενών έχουν μια Μ παραπρωτεΐνη σε όλη την πορεία της ασθένειας. [8]

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Φάρμακα χρησιμοποιούμενα ενδοφλέβια ή από το στόμα. Συνήθως αναφέρονται με την μορφή ακρωνυμίων. Τα φάρμακα αυτά σκοτώνουν τα παθολογικά κύτταρα και χορηγούνται περιοδικά, συνήθως κάθε 3-4 εβδομάδες.

ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Πρόκειται για χρήση ακτίνων Χ υψηλής ενέργειας για την καταστροφή των παθολογικών κυττάρων. Συνήθως χρησιμοποιείται βοηθητικά της χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση του πόνου, την εξάλειψη των πλασματοκυττάρων καθώς και την πρόληψη νευρολογικών διαταραχών από πίεση νεύρων, των ριζών τους ή του νωτιαίου μυελού.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Είναι η χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας που ακολουθείται από έγχυση αιμοποιητικών κυττάρων, δηλαδή των μητρικών κυττάρων που έχουν την δυνατότητα παραγωγής όλων των κυττάρων του αίματος [9]. Οι υψηλές δόσεις

χημειοθεραπείας χορηγούνται για να καταστρέψουν κατά το δυνατόν περισσότερα παθολογικά κύτταρα, ενώ η ταυτόχρονη βαριά βλάβη του φυσιολογικού μυελού αποκαθίσταται με τη μεταμόσχευση. Το μόσχευμα μπορεί να προέρχεται από τον ίδιο τον ασθενή ή από άλλον δότη, συνήθως συμβατό αδελφό (αλλογενής μεταμόσχευση). Παρόλο που η αλλογενής μεταμόσχευση εμπεριέχει τη δυνατότητα εκρίζωσης του νοσήματος και με άλλους μηχανισμούς, η συγκεκριμένη θεραπεία ακολουθείται συχνά από σημαντικές επιπλοκές και για το λόγο αυτό εφαρμόζεται μόνον σε ασθενείς σχετικά μικρής ηλικίας.

ΑΝΤΙΜΥΕΛΩΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα τελευταία 15 χρόνια έχει παρατηρηθεί μεγάλη πρόοδος τόσο στην αρχική θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος όσο και στη θεραπεία κατά την επανεμφάνιση του (υποτροπή) με τη χρήση των λεγόμενων νέων αντιμυελωματικών φαρμάκων [10], δηλαδή των ανοσοτροποποιητικών (Θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη) των αναστολέων του πρωτεασώματος, καθώς και των άλλων νεότερων φαρμάκων, όπως των μονοκλωνικών αντισωμάτων (daratumumab, elotuzumab) και των αναστολέων της απακετυλάσης των ιστονών. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται είτε από το στόμα είτε υποδόρια ή ενδοφλέβια. Κατά την διάρκεια της χορήγησης συνδυάζονται με σκευάσματα κορτιζόνης, αλλά και με χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η μελφαλάνη και οι ανθρακυλίνες.

DARATUMUMAB

Το daratumumab είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που ενδείκνυται για πολλαπλό μυέλωμα σε ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 3 προηγούμενες θεραπείες. Χορηγήθηκε με επιταχυνόμενη έγκριση από το FDA τον Νοέμβριο του 2016 και εμπορεύεται υπό την εμπορική ονομασία Darzalex από τη Janssen Biotech. Το daratumumab προκαλεί απόπτωση καρκινικών κυττάρων με στόχευση του επιτόπου CD38, ο οποίος εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε αιματολογικές κακοήθειες. [11]

Το daratumumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD38, πρωτεΐνη κυτταρικής επιφάνειας που υπερεκφράζεται σε κύτταρα πολλαπλού μυελώματος (MM). Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το

daratumumab επάγει θάνατο MM κυττάρων μέσω διάφορων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της κυτταροτοξικότητας εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα (CDC), κυτταροτοξικότητας που εξαρτάται από αντίσωμα (ADCC). [12]

Λόγω των προφυλάξεων ασφαλείας κατά τη διάρκεια της δοκιμής χρειάστηκαν 3 1/2 χρόνια για να εγγραφούν οι πρώτοι 23 ασθενείς. Όταν η δόση του daratumumab είχε αυξηθεί σε επίπεδο 2 και 4 mg/kg, άρχισαν να βλέπουν σημάδια κλινικής αποτελεσματικότητας με μια σταγόνα στην πρωτεΐνη M του ασθενούς. Φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ότι ο στόχος μπορεί να επιτευχθεί σε μια δόση των 16 mg/kg με ένα πρόγραμμα που ορίστηκε ως δόση οκτώ εβδομάδων.

CONSORT

Η δήλωση CONSORT περιλαμβάνει έναν κατάλογο βασικών στοιχείων που πρέπει να περιληφθούν στις δημοσιεύσεις των Τυχαίων Κλινικών Δοκιμών. Ο στόχος του CONSORT [13-15] είναι να παράσχει καθοδήγηση στους συγγραφείς για το πώς να βελτιώσουν την καταγραφή των δοκιμών τους. Οι δημοσιεύσεις των δοκιμών τους πρέπει να είναι σαφείς, πλήρεις αλλά και διαφανείς. Επίσης, οι αναγνώστες, οι κριτές και οι εκδότες μπορούν να χρησιμοποιήσουν το CONSORT για την κριτική αξιολόγηση και την ερμηνεία των δημοσιεύσεων των Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών [16]. Οι κατηγορίες ερωτήσεων αφορούν τον τίτλο και την περίληψη, την εισαγωγή, την μέθοδο, τα αποτελέσματα και την συζήτηση.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΙ

ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Πραγματοποιήθηκε έρευνα στον Pubmed καθώς και στη βιβλιοθήκη Cochrane στις 10 Αυγούστου 2018 με όρους αναζήτησης “πολλαπλό μυέλωμα” ΚΑΙ “daratumumab” από το 1999 έως το 2016. Από το σύνολο των αποτελεσμάτων επιλέχθηκαν οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs).

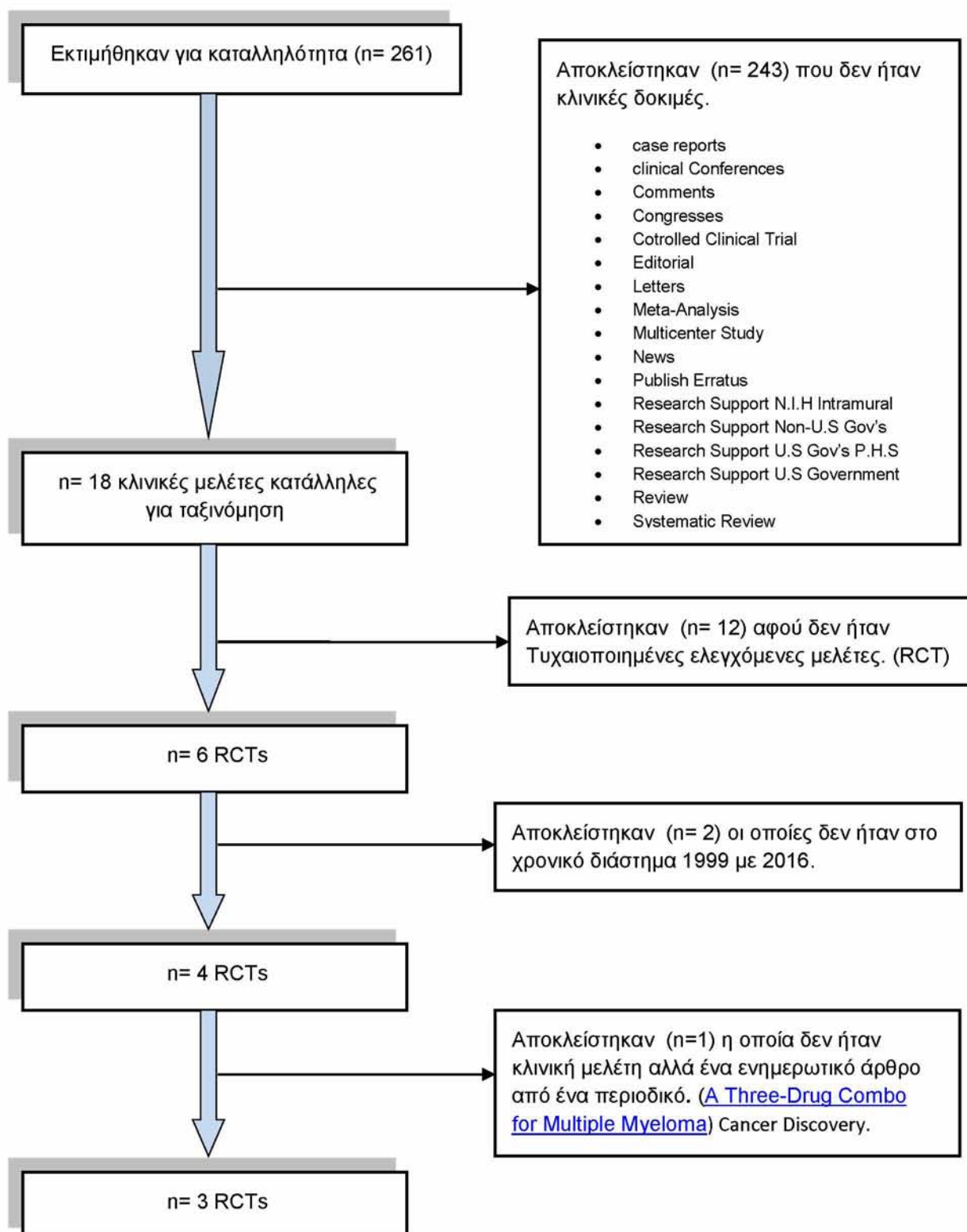
ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Συγκεκριμένα, η αναζήτηση απέδωσε 261 τίτλους από τους οποίους ελέγχθηκαν οι περιλήψεις τους ως προς την συνάφεια τους. Από αυτούς, οι 243 δεν ήταν κλινικές δοκιμές και στη συνέχεια 18 άρθρα ελέγχθηκαν στην ολότητά τους. Οι 12 αποκλείστηκαν ως μη τυχαιοποιημένες [16]. Επιπλέον, από τις 6 απορρίφθηκαν οι 2 αφού δεν ήταν στο χρονικό διάστημα 1999 με 2016. Τέλος, από τις 4 απορρίφθηκε η μία αφού ήταν ένα ενημερωτικό άρθρο από «Cancer Discovery». Σύνολο, επεξεργάστηκαν τρεις μελέτες οι οποίες περιέχουν τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με το φάρμακο daratumumab.

ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΩΝ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Σε όλες τις μελέτες χρησιμοποιήθηκε η δήλωση CONSORT του 2010, ώστε να απαντηθούν οι 25 ερωτήσεις που μαζί με τις υπό-ερωτήσεις φτάνουν στις 37. Σε κάθε απάντηση τοποθετήθηκε μονάδα εάν τα στοιχεία έδιναν κατάφαση και μηδέν εάν όχι. Στο τέλος, υπολογίστηκε ένα συνολικό score για την κάθε μελέτη, αλλά και ένα συνολικό score για την κάθε ερώτηση, που εκφράζεται και σε ποσοστό.

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Διάγραμμα 1: Διάγραμμα για την επιλογή των RCTs

			Μελέτες				
Τίτλος και περίληψη			1	2	3	SCORE	%
	1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	0	0	1	1	0,33
	1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	1	1	1	3	100
Εισαγωγή							
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	1	1	1	3	100
	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	1	1	1	3	100
Μέθοδοι							
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	0	0	1	1	0,33
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση	1	1	0	2	0,67
Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	1	1	1	3	100
	4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	1	1	1	3	100
Παρεμβάσεις	5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	1	1	1	3	100
Εκβάσεις	6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν	1	1	1	3	100
	6β	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	1	0	0	1	0,33
Μέγεθος δείγματος	7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	0	1	0	1	0,33
	7β	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	1	1	1	3	100
Τυχαιοποίηση:			1	1	1	3	100
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	1	1	1	3	100
	8β	Τύπος τυχαιοποίησης/λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)	0	0	1	1	0,33

Μηχανισμός Απόκρυψης διανομής	9	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων	1	1	1	3	100
Εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	0	1	1	2	0,67
Τυφλοποίηση	11α	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πως εφαρμόστηκε	0	0	0	2	0
	11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	0	0	0	0	0
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	1	1	1	3	100
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	1	1	1	3	100
Αποτελέσματα							
Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	13α	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση	1	1	1	3	100
	13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	0	1	1	2	0,67
Στρατολόγηση	14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	0	1	1	3	100
	14β	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	0	1	0	1	0,33
Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	1	1	1	3	100
Αριθμοί που αναλύθηκαν	16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.	1	1	1	3	100
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	1	1	1	3	100
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	1	1	1	3	100

Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	1	1	1	3	100
Βλαβερές συνέπειες	19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	1	1	1	3	100
Συζήτηση							
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	1	1	1	3	100
Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	1	1	1	3	100
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	1	1	1	3	100
Άλλες πληροφορίες							
Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	1	1	1	3	100
Πρωτόκολλο	24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	1	1	0	2	0,67
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	1	1	1	3	100
SCORE %			75,6	86,4	81		

Ο παραπάνω πίνακας περιέχει την δήλωση CONSORT για τις τρεις μελέτες, το συνολικό score της κάθε μελέτης, αλλά και το συνολικό score της κάθε ερώτησης. Οι μελέτες συγκέντρωσαν score 75,6%, 86,4% και 81% των ερωτήσεων του CONSORT, υψηλά score, γεγονός που σχετίζεται και από το impact factor των περιοδικών. Συγκεκριμένα, οι δύο πρώτες μελέτες δημοσιεύτηκαν στο «New England Journal» το 2016 με impact factor 73,406 και η τρίτη δημοσιεύτηκε στο «Lancet» το 2016 με impact factor 47,831.

Συγκεκριμένα, μόνο μία από τις τρεις αναγνωρίζεται από τον τίτλο ως τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, ενώ και οι τρεις χρησιμοποιούν την τυχαιοποίηση. Επιπλέον, μόνο στην μία αναφέρεται ο τρόπος υπολογισμού του δείγματος καθώς επίσης και στις δύο αναφέρεται ο μηχανισμός ο οποίος πραγματοποίησε την τυχαιοποίηση. Στην μία μελέτη πραγματοποιήθηκε από ηλεκτρονικό υπολογιστή με

ειδικό software με blocks και στις άλλες δύο στρωματοποιήθηκε με γνώμονα International Staging System (ISS).

Ακόμη, και οι τρεις μελέτες είναι open-label, κατέχουν αριθμό καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών καθώς και την πηγή χρηματοδότησης, ενώ μόνο οι δύο από αυτές έχουν προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής.

Επιπλέον, και οι τρεις μελέτες προσδιορίζουν επαρκώς τα προκαθορισμένα κύρια και δευτερεύοντα μέτρα έκβασης, ενώ μόνο μία αναφέρει τις αλλαγές έκβασης της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημά της δοκιμής με αιτίες.

Επίσης, και στις τρεις μελέτες αναφέρονται οι στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις, αναφέρονται οι επιπρόσθετες αναλύσεις σε υποομάδες καθώς και οι πίνακες με όλα τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που αναλύθηκαν.

E. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη έχει σαν σκοπό την ποιοτική αξιολόγηση των Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Μελετών που ασχολήθηκαν με το daratumumab στο πολλαπλό μυέλωμα. Από την έρευνα προέκυψαν 261 μελέτες από τις οποίες κατέληξαν προς αξιολόγηση μόνο οι τρεις, πάντα για το χρονικό διάστημα 1999 έως το 2016. Ο ποιοτικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με την δήλωση CONSORT του 2010.

Η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (RCT) είναι ο καλύτερος τρόπος για την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας κατά τον προσδιορισμό των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Ο σκοπός της τυχαιοποίησης είναι η δημιουργία ομάδων θεραπείας που δεν είναι συστηματικά διαφορετικές σε σχέση με γνωστούς και άγνωστους προγνωστικούς παράγοντες. Έτσι, εάν παρατηρηθούν διαφορές μεταξύ θεραπειών, μπορούμε με βεβαιότητα να αποδώσουμε τις διαφορές στην πειραματική παρέμβαση και όχι στους προγνωστικούς παράγοντες.

Γενικά οι κλινικές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση ικανοποιούν τις περισσότερες προϋποθέσεις του CONSORT 2010, ωστόσο, ο σχεδιασμός τους, οι μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης και άλλα μέρη της μελέτης θα πρέπει να βελτιωθούν. Επίσης, πρέπει να παρατηρήσουμε ότι ο αριθμός των μελετών είναι

πάρα πολύ μικρός, αφού η θεραπεία είναι καινούργια και για αυτόν τον λόγο ενδεχομένως να έχουμε μικρή αξιοπιστία στα αποτελέσματα μας.

Στ. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Παρασκευόπουλος Π. Σ. *«Λεμφοκύτταρο – Μελέτη των Λεμφοκυτταρικών Υποπληθυσμών σε Υγιή Άτομα και Ασθενείς με Λεμφοπαραγωγικό Νόσημα»*, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1985
2. CONSORT 2010, explanation and elaboration Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials.
3. Robert A. Kyle, David P. Steensma (auth.), Thomas Moehler, Hartmut Goldschmidt (eds.)
4. [Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100:2292-302]
5. Veillon DM, Cotelingam JD. Pathologic studies useful for the diagnosis and monitoring of plasma cell dyscrasias. Contrib Nephrol 2007; 153: 25-43.
6. Durie BGM. Multiple myeloma, cancer of the bone marrow: Concise review of the disease and treatment options. North Hollywood, International Myeloma Foundation; 2011. http://myeloma.org/pdfs/CR2011-Eng_b1.pdf.
7. Steensma DP, Kyle RA. A history of the kidney in plasma cell disorders. Contrib Nephrol 2007; 153: 5-24.
8. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the POEMS syndrome. Medicine 59:311-322, 1980 20. Takatsuki K, Sanada I: Plasma cell dyscrasia with

polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *J Clin Oncol* 13:543-556, 1983

9. New insights in Hematopoietic Cell Transplantation, Spyridonidis / Sakellari (Eds); Research Signpost Publishers, Inc. (2010). ISBN: 978-81-308-0383-8

10. American Cancer Society. Chemotherapy Principles.

11. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09331>

12. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma Larysa Sanchez,[#] Yucai Wang,[#] David S. Siegel, and Michael L. Wang

13. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ, CONSORT GROUP. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: An extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006, 295:1152–1160

14. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG, CONSORT GROUP. CONSORT statement: Extension to cluster randomised trials. *Br Med J* 2004, 328:702–708

15. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B et al. Improving the reporting of pragmatic trials: An extension of the CONSORT statement. *Br Med J* 2008, 337:a2390

16. Ziogas – Zintzaras, (2009). “Analysis of the quality of reporting of randomized controlled trials in acute and chronic myeloid leukemia, and myelodysplastic syndromes as governed by the CONSORT statement”. Elsevier